

関節リウマチにおけるBAFFと臨床的指標ならびにSDAIとの関連

著者	中嶋 京一, 進藤 靖史, 神津 教倫, 三村 俊英
雑誌名	埼玉医科大学雑誌
巻	39
号	2
ページ	113-120
発行年	2013-03-30
URL	http://id.nii.ac.jp/1386/00000515/

原 著

関節リウマチにおけるBAFFと臨床的指標ならびにSDAIとの関連

中嶋 京一^{1)***}, 進藤 靖史¹⁾, 神津 教倫²⁾, 三村 俊英¹⁾

1) 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科

2) こうづ整形外科

※ 現所属：国立病院機構東埼玉病院 リウマチ科

Serum BAFF is associated with clinical background and simplified disease activity index (SDAI) in patients with rheumatoid arthritis

Kyoichi Nakajima^{1)***}, Yasufumi Shindo¹⁾, Noritsune Kozu²⁾, and Toshihide Mimura¹⁾

Department of Rheumatology and Applied Immunology, Saitama Medical University,
38 Morohongo, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

【Objectives】 The B-cell activating factor belonging to TNF family (BAFF) might play a pathogenic role in rheumatoid arthritis (RA) because it has been reported that BAFF levels increases in RA serum, and anti-BAFF mAb ameliorates RA activity. In this study, we analyzed the relevance of serum soluble BAFF (sBAFF) levels to the clinical background of patients with RA.

【Methods】 Sixty-two RA patients were enrolled in this study. Calculated was the correlation between sBAFF levels and clinical background (age, disease duration, CRP, ESR, IgM-RF, ACPA, MMP-3, IgG, HAQ, dosage of MTX and/or Prednisolone (PSL)), SDAI, Total Sharp score, joint narrowing score, or erosion score. Multiple regression analyses, in which significant parameters in univariate analysis were used as independent variables, were performed to analyze the significance of sBAFF with respect to SDAI as the dependent variable.

【Results】 sBAFF was inversely correlated with dosage of PSL ($p=0.03$) in all patients and with disease duration ($p=0.02$) in ACPA-positive patients. In multiple regression analysis, adjusted R^2 of SDAI of all and ACPA-positive patients were 0.66 and 0.64, respectively ($p<0.0001$). Significant independent variables were sBAFF, IgM-RF, HAQ, and dosage of PSL.

【Conclusions】 sBAFF might be relevant to a patient's clinical background and SDAI of RA.

J Saitama Medical University 2013; 39: 113-120

(Received June 22, 2012 / Accepted January 28, 2013)

Key words: rheumatoid arthritis, BAFF, SDAI

緒 言

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の慢性炎症が持続し、進行すると多発性に関節破壊をきたし寝たきりになることもある、難治性の疾患である。近年は病態の解明

が進み、喫煙・歯周病などの環境因子と遺伝的素因の相互作用やシトルリン化蛋白の出現が、関節炎の発症に関連することが分かってきた¹⁾。また関節破壊に関わるサイトカインや炎症細胞の働きが明らかとなり、腫瘍壊死因子 (TNF α) とインターロイキン-6 (IL-6) の阻害薬、ならびにT細胞の共刺激調節薬が関節破壊の阻止に有効であることが証明され、実用化されている²⁻⁷⁾。現在は、改訂分類基準⁸⁾やアメリカリウマチ学会リコメンデーション⁹⁾などにより早期診断・早期治療の方針が明確に示されており、更なる寛解導入率

* 著者：埼玉医科大学 リウマチ膠原病科
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38
Tel: 049-276-1462 Fax: 049-295-4849

E-mail: nakajima@nhs.hosp.go.jp

〔平成24年6月22日受付 / 平成25年1月28日受理〕

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

向上と予後改善に向けて診療が行われている。

RAの病因として、B細胞の関与が注目されている。RAではリウマトイド因子(IgM-RF)など自己抗体が存在すること¹⁾、滑膜に浸潤した細胞中にB細胞が認められ時として胚中心様構造を形成すること¹⁰⁾、RAモデル動物からB細胞を除去すると発症抑制効果があることなど¹¹⁾、以前からRAとB細胞との関わりは推測されていた。TNF α 阻害療法無効例に抗CD20抗体(リツキシマブ)治療が有効であることが報告され¹²⁾、B細胞の重要性が改めて認識されてきた。

B細胞刺激因子(B-cell activating factor belonging to the TNF family: BAFF)がRAの病態に関連している可能性がある。BAFFはB細胞の生存・分化・抗体産生に必須の因子として発見されたが¹³⁻¹⁵⁾、RAでは血清ならびに関節液中の可溶性BAFF濃度上昇^{16, 17)}、異所性胚中心反応への関与¹⁸⁾、および滑膜中のBAFF発現細胞¹⁸⁻²⁰⁾ならびにBAFF受容体(BAFF-R)発現細胞¹⁹⁾の存在などが報告されている。RAにおける抗BAFF抗体(ベリムマブ)の治験が現在国内外で進行しており、近い将来我が国でも承認されることが期待されている²¹⁾。

RAにおいて、抗環状シトルリン化ペプチド抗体(Anti-cyclic citrullinated peptide antibody: ACPA)は診断や予後予測に重要な自己抗体である。ACPAはIgM-RFよりRAに対する感度・特異度ともに優れ、特に早期RAの診断に有用である。関節破壊に関しては、ACPA陽性RAと陰性RAで予後が異なる^{22, 23)}。また、遺伝学的な差違²⁴⁾やMTXに対する治療反応性の違いにも²⁵⁾、ACPAの有無が関連している。

RAの疾患活動性評価と臨床的寛解の指標として、simplified disease activity index (SDAI)²⁶⁾が主流になりつつある。日常診療では28-joint disease activity score (DAS28)²⁷⁾が使用されてきたが、X線上の骨病変の進行予測に関してはSDAIもしくはclinical disease activity index (CDAI)も有効な指標であることが報告された²⁷⁾。計算方法も簡便であり、今後はSDAIもしくはCDAIによる評価も頻用されると思われる。

今回我々は、RAの活動性とBAFFとの関連を明らかにする目的で、RAにおける臨床評価項目と血清中可溶性BAFF濃度との相関の有無を、ACPA陽性群と陰性群に分けて解析した。また全症例ならびにACPA陽性群におけるSDAIに対するBAFFの影響を、多変量解析にて評価した。

方法と材料

1. 患者および検体

アメリカリウマチ学会(ACR)の分類基準²⁸⁾を満たし、埼玉医科大学病院リウマチ膠原病科外来通院中または入院中の62名のRA患者を対象

とした(Table 1)。通常診察により、関節評価(圧痛関節数、腫脹関節数)と患者評価(患者全般評価、HAQ(生活機能評価))を施行した。診療時採取した血液により、赤沈(Westergren法)、血清C反応性蛋白(CRP、ラテックス免疫比濁法)、MMP-3(マトリックスメタロプロテアーゼ-3、ラテックス免疫比濁法)、IgG(免疫グロブリンG、免疫比濁法)、IgM-RF(ラテックス凝集法)、ACPA(酵素結合免疫吸着法)を計測した。X線は、診察を担当する医師以外の熟練した2名が臨床的な情報なくシャープスコア変法(関節裂隙狭小化スコア(joint narrowing score)、骨びらんスコア(erosion score)、総シャープスコア(modified total Sharp score))にて評価した。この臨床評価に関する研究は埼玉医科大学病院IRBの承認を受けており、この研究に参加した全ての患者はヘルシンキ宣言に基づくインフォームドコンセントを受けている。

2. 血清ならびに可溶性BAFFの測定

血清中の可溶性BAFF濃度は診察時に採取した血清の一部を使用し、Quantikine Human BAFF Immunoassay kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)を用いたサンドイッチELISA法により、プロトコルに従い測定した。吸光度の計測はModel 680 Microplate Reader (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)を使用した。

3. 疾患活動性スコア

RA疾患活動性の指標として、DAS28, SDAI, CDAIを使用した。

4. データ解析

データはJMP 9.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA)にて解析した。二群間の比較はMann-Whitney testまたはFisher's exact test、相関関係の検定にはSpearman rank testを使用した。重回帰分析は、全症例ならびにACPA陽性群に対して行った。SDAIと各臨床評価項目との単回帰分析で有意($p < 0.05$)だった臨床評価項目を説明変数、SDAIを目的変数とした。

結 果

1. 患者背景

今回対象としたRA患者は罹病期間の中央値が5.0年で、DAS28-ESR4が3.98、SDAIが10.22と、ほぼ中等度疾患活動性を示した(Table 1)。可溶性BAFF濃度は全症例およびACPA陽性例、陰性例において同様の分布を示しており(Fig. 1)、ACPA陽性例と陰性例で有意差を認めなかった($p = 0.9168$)。

2. 可溶性BAFF濃度と臨床評価項目との相関

全症例において、可溶性BAFF濃度とプレドニゾロン投与量に逆相関($r = -0.28$, $p = 0.03$)を認め(Table 2, Fig. 2E)、罹病期間とも弱い逆相関を認めた($r = -0.24$, $p = 0.06$)。その他の臨床評価項目や疾患活動性マーカー、シャープスコアの各項目

とは、相関を認めなかった (Fig. 2A-D). ACPA 陽性例では、可溶性 BAFF 濃度は罹病期間と逆相関 ($r = -0.32$, $p = 0.02$) しており (Table 2, Fig. 2F), プレドニゾロン投与量とも同様の傾向を認めた ($r = -0.26$, $p = 0.07$). ACPA 陰性例では、いずれの項目とも有意な相関を認めなかった.

3. 可溶性 BAFF 濃度と SDAI との関連

SDAI を測定し得た全症例 (52 例) で各臨床評価項目について単回帰分析を施行したところ、可溶性 BAFF 濃度 ($p = 0.0298$), ACPA ($p = 0.0109$), IgM-RF ($p < 0.001$), 赤沈 ($p < 0.001$), CRP ($p < 0.001$),

MMP-3 ($p = 0.0293$), HAQ ($p < 0.001$), プレドニゾロン投与量 ($p = 0.0049$) で関連を認めた (Table 3). これらの臨床評価項目を説明変数, SDAI を目的変数として重回帰分析を施行したところ (赤沈と CRP は強い相関を認めた ($r = 0.83$) ため赤沈のみ使用), 可溶性 BAFF 濃度 ($p = 0.0145$), IgM-RF ($p = 0.0116$), HAQ ($p = 0.0002$), プレドニゾロン投与量 ($p = 0.0318$) が有意な説明変数 ($p < 0.0001$) であった (自由度調整 $R^2 = 0.66$).

ACPA 陽性群 (42 例) における単回帰分析では、可溶性 BAFF 濃度 ($p = 0.0263$), IgM-RF ($p = 0.0003$), 赤沈 ($p = 0.0003$), CRP ($p < 0.001$), MMP-3 ($p = 0.0121$), HAQ ($p < 0.001$), プレドニゾロン投与量 ($p = 0.0317$) が, SDAI と関連していた. 重回帰分析では、可溶性 BAFF 濃度 ($p = 0.0150$), IgM-RF ($p = 0.0168$), HAQ ($p = 0.0007$), プレドニゾロン投与量 ($p = 0.0310$) が有意な説明変数であり、全症例と同様の結果 ($p < 0.0001$) であった (自由度調整 $R^2 = 0.64$). ACPA 陰性群 (10 例) における単回帰分析では、IgM-RF ($p = 0.0475$), 赤沈 ($p = 0.0165$), CRP ($p = 0.0235$), 罹病期間 ($p = 0.0002$), HAQ ($p = 0.0054$) が SDAI と関連し ACPA 陽性群とほぼ同じ傾向だったが、可溶性 BAFF 濃度は関連を認めなかった.

可溶性 BAFF 濃度と SDAI を構成する 5 つの要素 (tender joints no, swollen joints no, CRP, PGA, MDGA) との相関係数は、全症例 (それぞれ $p = 0.40, 0.61, 0.27, 0.90, 0.92$) および ACPA 陽性例 (それぞれ $p = 0.16, 0.51, 0.16, 0.55, 0.57$) いずれも有意ではなく、特定の要素との関連を認めなかった.

考 察

本研究では、RA の病態との関連が示唆される可溶性 BAFF 濃度と RA の臨床的指標との関連を検討した. 可溶性 BAFF 濃度と DAS28 については、相関を認めた報告²⁹⁾と認めなかった報告があるが^{30, 31)}, 後者に

Table 1. Characteristics of the 62 patients with RA

Age, years	59.5
Female, no. (%)	47 (76)
Duration, years	5.0
Soluble BAFF, pg/ml	1429
IgM-RF positive, no. (%)	42 (68)
IgM-RF, IU/L	55.5
ACPA positive, no. (%)	50 (81)
ACPA, IU/L	61.4
CRP, mg/dl	0.45
ESR, mm/hour	46
MMP-3, ng/ml	96.4
Total IgG, mg/dl	1340
Tender joints	2
Swollen joints	1
PGA, mm	24
MDGA, mm	20
SDAI	10.22
CDAI	8.65
DAS28-ESR4	3.98
DAS28-CRP4	3.19
HAQ	0.625
Joint narrowing score	12
Erosion score	11
Modified total Sharp score	22
Methotrexate dosage, mg/week	8
Prednisolone dosage, mg/day	1.5
Biologics, no. (%)	34 (55)

Numbers indicate median unless stated otherwise. ACPA; Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, BAFF; B-cell activating factor belonging to the TNF family, IgM-RF; rheumatoid factor, CRP; C-reactive protein, ESR; erythrocyte sedimentation rate, MMP-3; matrix metalloprotease-3, IgG; Immunoglobulin G, PGA; patient global assessment of disease activity, MDGA; physician global assessment of disease activity, SDAI; simplified disease activity index, CDAI; clinical disease activity index, DAS28-ESR4; disease activity score for 28 joints using ESR, DAS28-CRP4; disease activity score for 28 joints using CRP, HAQ; health assessment questionnaire.

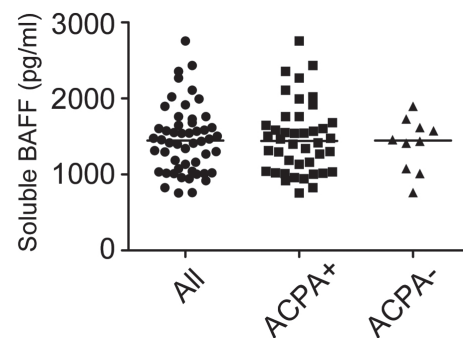


Fig. 1. Dot plot of soluble BAFF levels in all, ACPA-positive, and ACPA-negative patients. Bars indicate median.

においても治療後 DAS28 と炎症反応の改善とともに可溶性 BAFF 濃度が低下していた³⁰⁾. 本研究では ACPA 陽性例において可溶性 BAFF 濃度と SDAI について関連が認められ, 可溶性 BAFF 濃度と RA の疾患活動性との関連性を示唆する結果であった.

可溶性 BAFF 濃度は, プレドニゾロン投与量と関連を認めた. 全症例ならびに ACPA 陽性例で同様の傾向だったが, ACPA 陰性例では関連を認めなかった. 副腎皮質ステロイド投与により, RA 患者から分離した線維芽細胞様滑膜細胞における BAFF の mRNA 発現ならびに可溶性 BAFF 濃度が *in vitro* において抑制されることから³²⁾, 可溶性 BAFF 濃度とプレドニゾロン投与量が逆相関したと推測される.

可溶性 BAFF 濃度と ACPA の抗体価は, 全症例ならびに ACPA 陽性例いずれにおいても関連がなく, 従来の報告と一致していた^{33, 34)}. 当初, BAFF が B 細胞を成熟させ形質細胞からの ACPA 産生³⁵⁾にも影響すると予想したが, ACPA 陽性・陰性に関わらず関連を認めなかった. 形質細胞には長寿命 (long-lived plasma

cells (PCs)) と短寿命 (short-lived PCs) の 2 種類が存在し, いずれも ACPA の産生に関与すると考えられている³⁶⁾. リツキシマブ (RTX) 治療後に総 IgG 値や細菌に対する抗体価が変化せず ACPA など自己抗体の抗体価が減少するが³⁷⁾, これは自己抗体産生細胞である CD20 陽性 short-lived PCs が RTX の影響を受けるためと推測される^{36, 38)}. 一方で, 可溶性 BAFF 濃度が高値 (中央値 4.3 ng/ml (5-95 パーセンタイル: 0.8-38.8)) の症例では早期例および長期罹患例で ACPA 抗体価と関連していたとする報告もあり³⁰⁾, ACPA 抗体価と可溶性 BAFF 濃度との関連については, 更なる検討が必要である.

SDAI は HAQ, IgM-RF と関連していた. HAQ については以前から報告されており³⁹⁾, 本研究の結果と同様だった. 一方で, IgM-RF は CRP や赤沈のように疾患活動性と密接に関連するわけではないが, 活動性の高い症例では高値になることが多く, 治療後に活動性の低下とともに減少する⁴⁰⁾. IgM-RF 産生細胞は関節滑膜の形質細胞であるが⁴¹⁾, RTX 治療後に

Table 2. Correlation between soluble BAFF levels and clinical background of RA

	All		ACPA-positive		ACPA-negative	
	r	p	r	p	r	p
Age, years	0.19	0.12	0.19	0.18	0.17	0.59
Duration, years	-0.24	0.06	-0.32	0.02*	0.05	0.86
IgM-RF, IU/L	-0.02	0.83	-0.01	0.94	-0.20	0.52
ACPA, IU/L	0.09	0.44	0.19	0.17	-0.56	0.06
CRP, mg/dl	0.05	0.67	0.13	0.36	-0.31	0.32
ESR, mm/hour	-0.04	0.75	0.03	0.82	-0.19	0.55
MMP-3, ng/ml	0.04	0.71	0.02	0.85	0.22	0.48
Total IgG, mg/dl	-0.00	0.99	0.20	0.21	-0.49	0.13
Tender joints	0.08	0.50	0.22	0.11	-0.56	0.05
Swollen joints	-0.00	0.99	0.05	0.70	-0.37	0.23
PGA, mm	0.02	0.82	0.14	0.31	-0.38	0.22
MDGA, mm	0.01	0.92	0.09	0.57	-0.41	0.24
SDAI	0.07	0.64	0.14	0.39	-0.27	0.46
CDAI	0.02	0.87	0.10	0.51	-0.43	0.22
DAS28-ESR4	0.09	0.49	0.23	0.10	-0.35	0.26
DAS28-CRP4	0.07	0.60	0.20	0.17	-0.35	0.26
HAQ	0.01	0.90	0.11	0.44	-0.56	0.07
Joint narrowing score	-0.06	0.66	-0.17	0.29	0.21	0.55
Erosion score	-0.18	0.21	-0.28	0.09	0.38	0.27
Modified total Sharp score	-0.14	0.33	-0.26	0.16	0.35	0.32
Methotrexate dosage, mg/week	-0.02	0.83	-0.10	0.46	0.48	0.11
Prednisolone dosage, mg/day	-0.28	0.03*	-0.26	0.07	-0.37	0.23

Correlation between soluble BAFF levels and clinical background of RA used Spearman correlation test. Prednisolone dosage in all RA patients and duration in ACPA-positive RA patients were significantly correlated to soluble BAFF levels. * $p < 0.05$.

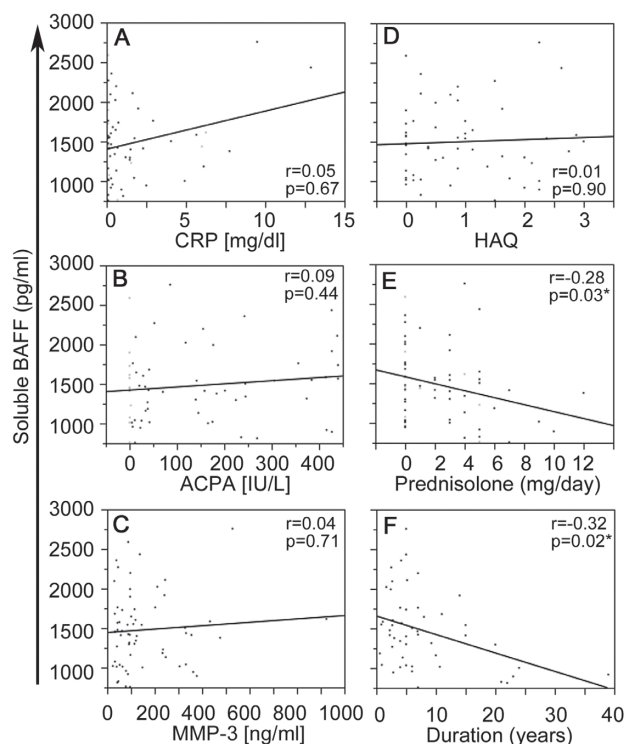


Fig. 2. Scatter plot of soluble BAFF levels with CRP (A), ACPA (B), MMP-3 (C), HAQ (D), prednisolone dosage (E) in all patients, and with disease duration (F) in ACPA-positive patients. R-values determined by Spearman correlation test.
* $p < 0.05$.

Table 3. Association between SDAI and clinical background of RA patients

	All (n=52)		ACPA-positive (n=42)	
	univariate	multivariate	univariate	multivariate
	p	p	p	p
Soluble BAFF	0.0298*	0.0145*	0.0263*	0.0150*
ACPA	0.0109*	0.4406	0.0782	
IgM-RF	<0.0001*	0.0116*	0.0003*	0.0168*
ESR	<0.0001*	0.1302	0.0003*	0.1573
CRP	<0.0001*		<0.0001*	
MMP-3	0.0293*	0.8877	0.0121*	0.8170
Age	0.0858		0.6959	
Duration	0.1862		0.3137	
HAQ	<0.0001*	0.0002*	<0.0001*	0.0007*
Total IgG	0.2425		0.4676	
Modified total Sharp score	0.0862		0.1678	
Methotrexate dosage	0.6686		0.6800	
Prednisolone dosage	0.0049*	0.0318*	0.0317*	0.0310*
Adjusted R ²		0.66		0.64

Clinical background were analyzed in simple regression analysis. Significant background used as independent variables in multiple regression analysis. Dependent variables: SDAI. Soluble BAFF was a significant independent variable in both all and ACPA-positive RA patients. * $p < 0.05$.

DAS28とIgM-RFが低下する例では形質細胞の減少が認められる⁴²⁾。従って、本研究においてIgM-RFが疾患活動性指標であるSDAIと関連を認めたことは矛盾しないと推測される。

ACPA陰性例におけるSDAIと可溶性BAFF濃度については、関連を認めなかった。可溶性BAFF濃度とSDAIを構成する5つの要素 (tender joints no, swollen joints no, CRP, PGA, MDGA) との相関係数は陽性例と同様にいずれも有意ではなかったが (それぞれ $p = 0.11, 0.49, 0.56, 0.52, 0.24$)、陽性例が全て正の相関だったのに対し陰性例は全て負の相関だった (Table 2)。両者の傾向が異なることが、関連の有無に影響した可能性がある。尚、ACPA陰性RA患者は30%前後 (進行度, 人種差, キットの違いなどにより異なる)⁴³⁾と少数で、今回の研究でも症例数の不足により重回帰分析を施行できなかった。ACPA陽性例との違いについては、今後症例を増やして確認したい。

可溶性BAFF濃度がACPA陽性例の予後予測に有用な可能性がある。SDAIは疾患活動性, 身体機能, およびX線学的な関節破壊の進行度における予後との関連が報告されている^{26, 44, 45)}。本研究で可溶性BAFF濃度とSDAIに関連を認めたことを考え併せると、可溶性BAFF濃度はACPA陽性例における予後予測因子の一つとして臨床的に活用できるかもしれない。

結 論

ACPA陽性RAにおいて、血清中の可溶性BAFF濃度とSDAIに関連を認めた。

本研究の内容の一部は、第56回日本リウマチ学会 (2012年4月, 東京)にて発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、検体採取に御協力いただいた埼玉医科大学リウマチ膠原病科医局員、検体処理に御協力いただいた相崎良美さん、白石尚美さん、古賀典子さん、山田裕加里さんに深謝致します。

引用文献

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
- Maini R, St Clair WE, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:7889-96.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:625-39.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;987:140-9.
- Svensson L, Jirholt J, Holmdahl R, Jansson L. B cell-deficient mice do not develop type II collagen-induced arthritis (CIA). *Clin Exp Immunol* 1998;111:521-6.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J,

- Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- 13) Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999;189:1747-56.
 - 14) Moore PA, Belvedere O, Orr A, Pieri K, LaFleur DW, Feng P, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285:260-3.
 - 15) Treml JF, Hao Y, Stadanlick JE, Cancro MP. The BLyS family: toward a molecular understanding of B cell homeostasis. *Cell Biochem Biophys* 2009;53:1-16.
 - 16) Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcon GS, Fessler BJ, et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:6-10.
 - 17) Tan SM, Xu D, Roschke V, Perry JW, Arkfeld DG, Ehresmann GR, et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:982-92.
 - 18) Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ, et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2005;115:3083-92.
 - 19) Nakajima K, Itoh K, Nagatani K, Okawa-Takatsuji M, Fujii T, Kuroki H, et al. Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:365-72.
 - 20) Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, Boyle DL, Kalled SL, Carson DA, et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2005;174:864-70.
 - 21) Liu Z, Davidson A. BAFF inhibition: a new class of drugs for the treatment of autoimmunity. *Exp Cell Res* 2011;317:1270-7.
 - 22) Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiological progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.
 - 23) Willemze A, Trouw LA, Toes REM, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:144-52.
 - 24) Padyukov L, Seielstad M, Ong RTH, Ding B, Ronnelid J, Seddighzadeh M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:259-65.
 - 25) van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HMJ, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
 - 26) Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244-57.
 - 27) Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
 - 28) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
 - 29) Vallerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, Zou W, Wahren-Herlenius M, Trollmo C, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R167.
 - 30) Bosello S, Youinou P, Daridon C, Tolusso B, Bendaoud B, Pietrapertosa D, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2008;35:1256-64.
 - 31) Moura RA, Cascão R, Perpétuo I, Canhã H, Viera-Sousa E, Mourão AF, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology* 2011;50:278-82.
 - 32) Reyes LI, León F, González P, Rozas MF, Labarca C, Segovia A, et al. Dexamethasone inhibits BAFF expression in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2008;42:170-8.

- 33)Gottenberg JE, Miceli-Richard C, Ducot B, Goupille P, Combe B, Mariette X. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R114.
- 34)Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus* 2006;15:570-6.
- 35)Rodríguez-Bayona B, Pérez-Venegas JJ, Rodríguez C, Brieva JA. CD95-mediated control of anti-citrullinated protein/peptides antibodies (ACPA)-producing plasma cells occurring in rheumatoid arthritis inflamed joints. *Rheumatology* 2007;46:612-6.
- 36)Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010;237:264-83.
- 37)Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2146-54.
- 38)Hoyer BF, Manz RA, Radbruch A, Hiepe F. Long-lived plasma cells and their contribution to autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:124-33.
- 39)Rintelen B, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Hartl E, Leeb BF. SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender. *Scand J Rheumatol* 2008;37:410-3.
- 40)Kolarz B, Majdan M, Dryglewska M, Darmochwal-Kolarz D. Antibodies against cyclic citrullinated peptide don't decrease after 6 months of infliximab treatment in refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:1439-43.
- 41)Dechanet J, Merville P, Durand I, Banchereau J, Miossec P. The ability of synoviocytes to support terminal differentiation of activated B cells may explain plasma cell accumulation in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995;95:456-63.
- 42)Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:917-25.
- 43)van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijin GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheum* 2011;7:391-8.
- 44)Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3226-35.
- 45)Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijl DM, Gerards AH, Ten Wolde S, Kerstens PJ, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1815-21.